

УДК: 616.12-008.331.1:616.831-005.1:612.015.1 (575.2) (04)

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ АКТИВНОМ ТИЛТ-ТЕСТЕ У БОЛЬНЫХ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВАРИАНТА ГЕНОТИПА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ**

Н.Б. Ческидова – аспирант,
А.Г. Полуанов – канд. мед. наук,
О.А. Пак – соискатель,
Т.А. Романова – канд. мед. наук,
А.С. Джумагулова – докт. мед. наук

The association between Gln27Glu polymorphism of β_2 -adrenoreceptor gene and power spectral components of heart rate variability during tilt-test in hypertensive patients was studied. Patients with Gln27Gln genotype are characterized by a preserved response of LF-component to tilt test.

В последние годы возрос интерес к спектральному анализу вариабельности сердечного ритма (ВСР), позволяющему количественно оценить селективную симпатическую и парасимпатическую импульсацию к сердцу [1, 2]. При этом особое внимание уделяется изучению функциональных резервов вегетативной регуляции у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ), для чего возможно применение достаточно простой, но в то же время высокоинформативной функциональной пробы – активного тилт-теста [3]. Механизм компенсаторной реакции на ортостатическое воздействие состоит в изменении активности барорецепторов в ответ на снижение артериального давления (АД), торможении вагусных и усилении симпатических влияний на сердце и сосуды [4].

Все больше данных говорит о том, что развивающийся дисбаланс вегетативной нервной системы при ЭГ имеет генетическую предрасположенность [5, 6]. Учитывая важную роль β -адренорецепторов сердца и сосудов в регуляции АД и функционировании барореф-

лекса, цель настоящего исследования – изучение влияния Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов у больных ЭГ на динамику показателей ВСР при проведении активного тилт-теста.

Материал и методы. Обследовано 43 мужчин-кыргызов, страдающих ЭГ (средний возраст $45,2 \pm 8,9$ лет). Диагноз ЭГ устанавливался на основании клинико-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ (1999). Из исследования исключали больных с сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, декомпенсированной сердечной недостаточностью, симптоматическими формами артериальной гипертензии. Контрольную группу составили 16 здоровых мужчин – этнических кыргызов, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела.

Для изучения вариабельности сердечного ритма использовали систему для холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) “Мемопорт 2000” (фирма “Hellige”, Германия). Регистрацию ЭКГ (7,5 мин) парал-

лельно с измерением АД и частоты дыхания осуществляли в положении лежа после 15 минут покоя у всех участников исследования. Затем проводили активную ортостатическую пробу (90° тилт-тест) и запись кардиограммы продолжалась в течение 7,5 минут. Определение и расчет частотных показателей производили при помощи быстрого преобразования Фурье. Из анализа исключался переходный период (2 минуты).

В статистический анализ вошли следующие спектральные параметры: мощность очень низких частот – VLF (0,0033–0,04 Гц), низких частот – LF (0,04–0,15 Гц), высоких частот – HF (0,15–0,40 Гц) и общая энергия под спектральной кривой – TP (0,0033–0,40 Гц). О балансе двух отделов вегетативной нервной системы судили по симпато-парасимпатическому индексу – LF/HF.

ДНК выделяли из клеток крови с использованием набора для экстракции ДНК из венозной крови Nucleon VACC3 (“Amersham Pharmacia Biotech”, Швеция). Определение Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров 5'-CACCCAATAGAAGCCATGC-3' и 5'-ACAGCACATCAATGGAAGTCC-3' и последующей рестрикцией полученных ПЦР продуктов ферментом Fnu4HI. В результате рестрикции были образованы рестрикционные фрагменты: Glu-235 и 74 п.н.; Gln-196, 74 и 39 п.н., которые разделяли с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с этидиумом бромида. Сканирование геля и анализ полученных результатов осуществляли на имидж-денситометре Fluor-S MultiImager (“Bio-Rad”, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы STATISTICA и пакета стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Достоверность изменений показателей внутри групп при проведении тилт-теста оценивалась в случае нормального распределения показателей – с использованием парного t-критерия Стьюдента, в случае асимметричного распределения показателей – с использовани-

ем непараметрического критерия Вилкоксона (W). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Как следует из данных, представленных в таблице, у больных ЭГ по сравнению с группой здоровых лиц в состоянии покоя отмечалась четкая тенденция к снижению мощности общего спектра ВСР (TP – $1734,8 \pm 237,5$ мс² против $2604 \pm 394,0$ мс² соответственно, $p < 0,03$) преимущественно за счет снижения мощности парасимпатических колебаний (HF – $211,8 \pm 27,1$ мс² против $422,9 \pm 75,8$ мс² соответственно, $p < 0,05$).

При проведении активного тилт-теста в группе здоровых лиц регистрировалось достоверное возрастание активности симпатических LF колебаний ($1297,6 \pm 208,2$ мс², против $697,5 \pm 113,2$ мс² исходно, $p < 0,001$) и подавление мощности парасимпатических колебаний (падение HF-компонента до $191,2 \pm 35,6$ мс², против $422,9 \pm 75,8$ мс² исходно, $p < 0,001$) (см. таблицу).

В отличие от здоровых лиц, у больных ЭГ в ответ на процесс вертикализации отмечалось подавление реакции симпатического компонента ($561,3 \pm 97,5$ мс², против $489,0 \pm 68,8$ мс² исходно, $p > 0,05$), при этом прирост мощности LF-колебаний составил 14,7%, что было существенно ниже в сравнении с группой здоровых лиц (86,1%, $p < 0,001$).

С целью изучения влияния Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов у больных ЭГ на параметры variability сердечного ритма и их динамику при проведении активного 90° тилт-теста нами у 43 пациентов с различными вариантами Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов была проведена сравнительная оценка показателей variability сердечного ритма. Так как Glu27-аллель является доминантной, группа гомозигот по Glu27-аллелю была объединена с группой гетерозигот (Glu27Gln). Таким образом, нами были выделены две группы: первую группу составили 28 пациентов с Gln27Gln вариантом β_2 -адренорецепторов, во вторую группу были включены 15 пациентов с Glu27Gln+Glu27Glu генотипами β_2 -адренорецепторов. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и миокарда и длительности заболевания.

Анализ полученных данных показал, что больные ЭГ с различными вариантами Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов достоверно не отличались между собой по исходным параметрам ВСП ($p>0,05$).

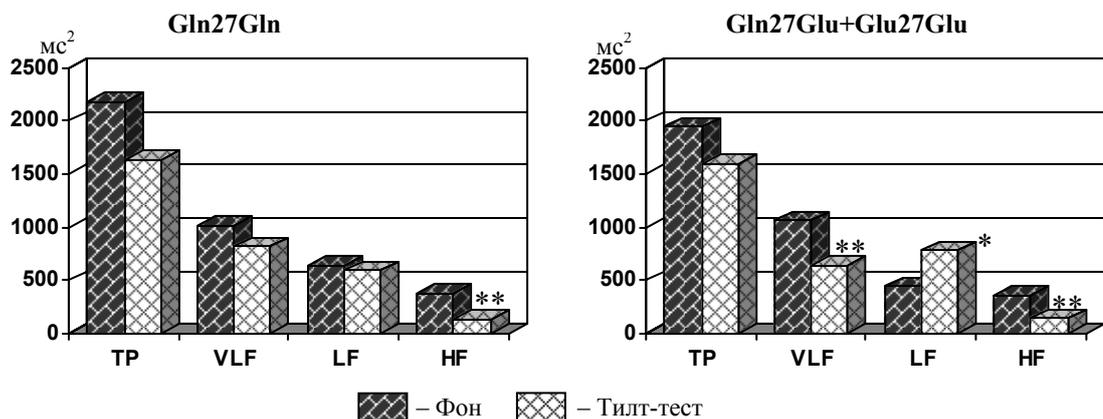
Проведение тилт-теста выявило существенные различия в сравниваемых группах. Так, у носителей Gln27Gln генотипа в ответ на верти-

кализацию регистрировалась ригидная реакция симпатического LF-компонента ВСП, что проявлялось отсутствием значимой динамики этого показателя на проведение ортостатической пробы ($593,1\pm 93,0$ мс², против $636,2\pm 95,8$ мс² до тилт-теста, $p>0,05$). В отличие от этого, у больных ЭГ, имеющих аллель Glu27 (Gln27Glu+Glu27Glu генотипы), реакция на тилт-тест заключалась в существенном возрастании мощности LF-колебаний ($780,3\pm 160,0$ мс²,

Показатели (M±m) variability сердечного ритма в покое (фон) и при проведении тилт-теста у здоровых лиц и больных эссенциальной гипертензией

Группы обследованных		Здоровые лица (n=16)	Больные ЭГ (n=43)	P
TP, мс ²	Фон	2604±394,0	1734,8±237,5	<0,03
	Тилт-тест	4316,5±446,2**	2242,2±156,1*	
VLF, мс ²	Фон	1328,9±123,2	1053,8±69,4	нд
	Тилт-тест	1657,6±238,2	1049,5±125,1	
LF, мс ²	Фон	697,5±113,2	489,0±68,8	нд
	Тилт-тест	1297,6±208,2**	561,3±97,5	
HF, мс ²	Фон	422,9±75,8	211,8±27,1	<0,05
	Тилт-тест	191,2±35,6**	89,7±13,3*	
LF/HF, ед.	Фон	2,34±0,36	2,57±0,34	нд
	Тилт-тест	9,46±1,63**	8,38±1,26*	

Примечание: p – достоверность различий показателей у больных эссенциальной гипертензией по сравнению со здоровыми лицами, нд – различия недостоверны; * – отличие показателя при проведении тилт-теста от его исходного значения достоверно ($p<0,01$), ** – $p<0,001$.



Динамика показателей variability сердечного ритма у больных эссенциальной гипертензией с различными вариантами Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов.

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

против $441,2 \pm 79,0$ мс² до тилт-теста, $p < 0,05$), что свидетельствует о более физиологичном ответе на функциональную пробу у данной категории больных (см. рисунок).

Обсуждение. Согласно результатам нашего исследования, у больных ЭГ, в отличие от здоровых, при проведении тилт-теста отмечалась сниженная реакция показателей ВСР на ортостатическое воздействие. Одной из возможных причин описанной реакции может быть нарушение функции барорефлекса, поскольку известно, что у больных ЭГ наблюдается “перенастройка” барорецепторного механизма с угнетением его кардиоинотропного компонента [4, 7]. В свою очередь функционирование барорефлекса зависит от вазодилатирующей способности артериального русла, а, следовательно, от состояния β_2 -адренорецепторов, опосредующих вазодилатацию [7].

В настоящее время имеются данные о том, что функциональная активность β_2 -адренорецепторов генетически детерминирована. Так, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об ассоциации Gln27Gln генотипа с низкой активностью β_2 -адренорецепторов и сниженным вазодилаторным ответом на катехоламины [8, 9]. Поэтому можно предположить, что данный полиморфизм опосредованно через функционирование барорефлекса влияет на автономную регуляцию сердечного ритма.

Результаты нашего исследования свидетельствуют об ассоциации Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с показателями ВСР у больных ЭГ. Так, у носителей Gln27Gln генотипа по сравнению с лицами, имеющими другие варианты данного полиморфизма, при тилт-тесте наблюдается подавление низкочастотной (симпатической) составляющей ВСР, свидетельствуя о нарушении тонких механизмов регуляции сердечного ритма у таких пациентов.

Поскольку к настоящему времени не получено прямых экспериментальных доказательств роли β_2 -адренергической стимуляции в регуляции ВСР, мы полагаем, что обнару-

женная нами взаимосвязь полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с параметрами ВСР носит опосредованный характер, зависящий от влияния β_2 -адренорецепторов на вазодилатацию и функционирование барорефлекса. Для окончательного решения вопроса о роли указанного полиморфизма в изменении спектра ВСР с учетом генетической детерминированности ВСР необходимо проведение крупномасштабных популяционных исследований.

Литература

1. Pomerantz B., Macaulay R., Caudil M.A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // *Am J. Physiol.* – 1985. – V. 248. – P. H151–H153.
2. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Eur Heart J.* – 1996. – V. 17. – P. 354–381.
3. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца, опыт практического применения. – Иваново, 2000. – 200 с.
4. Хаятин В.М., Лукошкова Е.В. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ // *Вестник Аритмологии.* – 2002. – №26. – С. 10–21.
5. Kreuz R., Struk B., Stock O. Evidence for primary genetic determination of heart rate regulation // *Circulation.* – 1997. – V. 96. – P. 1078–1081.
6. Singh J.P., Larson M.G., O’Donnell C.H. Heritability of Heart Rate Variability. The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1999. – V. 99. – P. 2251–2254.
7. De Boer R.W., Karemaker J.K., Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitive in humans: a beat-to-beat model // *Am J. Physiol.* – 1987. – V. 253(3). – P. 680–687.
8. Cockcroft J.R., Gazis A.G., Cross D.J. et al. Beta-2 adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans // *Hypertension.* – 2000. – V. 36. – P. 371–375.
9. Svetkey L.P., Timmons P.Z., Emovon O. et al. Association of Hypertension with β_2 - and α_{2c10} -Adrenergic Receptor Genotype // *Hypertension.* – 1996. – V. 27. – P. 1210–1215.